# Untersuchungen über den Cholesteringehalt im Blutserum bei Carcinomkranken

## Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

**Richard Harms**
aus Bremerhaven

Gießen 1935

Dekan: Prof. Dr. A. W. Fischer
Referent: Oberarzt Dr. Bernhard

Meinen Eltern.

Welche Bedeutung dem Cholesterinstoffwechsel im Organismus zufällt, geht aus der großen Anzahl der Untersuchungen über diesen Stoff in den letzten Jahren hervor. Es sind viele Richtungen eingeschlagen worden, um den Cholesterinstoffwechsel und seine Aufgaben zu erfassen, und dabei konnte festgestellt werden, daß in vieler Hinsicht eine Eindeutigkeit der Wirkungsweise auf Grund unterschiedlichster Arbeitsergebnisse zu wünschen übrig ließ.

Es seien hier nur einige Proben der Arbeiten über den Cholesterinstoffwechsel angeführt, die zeigen sollen, wie wichtig eine genaue Kenntnis dieser Vorgänge ist. Beispielsweise die Gallensäuren und ihre Entstehung. Beumer[1]) kommt in seinen tierexperimentellen Arbeiten zu dem Schluß, daß das mit der Nahrung aufgenommene exogene Cholesterin für eine Entstehung der Gallensäuren nicht in Betracht kommt und als Ballaststoff mit der Galle wieder völlig ausgeschieden wird. Enderlen und Thannhauser[2]) fanden durch Injektion von Oxycholesterin und Cholesterinoxyden keinerlei Einfluß auf Gallensäurebildung. Arndt[3]) vertritt die Ansicht, daß die Leber nicht als alleiniges Exkretionsorgan des Cholesterins anzusehen sei, da noch andere Ausscheidungswege in Betracht kämen. Es sei jedoch die Leber als Ausscheidungsorgan an erste Stelle zu setzen. Guthmann[4]) schreibt, daß auf Grund näherer Beobachtungen die Leber jedenfalls in der Lage ist, Cholesterin selbst herzustellen, und führt dafür die Tatsache an, daß das Lebervenenblut reicher an Cholesterin sei als das Pfortaderblut. Bürger, Beumer, Habs, Feigl, Stepp[6]) stellten einwandfrei bei gestörter Gallenausscheidung eine Retentionshypercholesterinämie im Blut fest. Die Untersuchungen von Bürger und Habs[5]) ergaben bei Lebercirrhose schwere Störungen der Fett- und Cholesterinresorption. Mjaßnikow[7]) beschreibt die Funktion der Leber im Cholesterinstoffwechsel und spricht ihr neben der excretorischen auch cholesterinbildende Fähigkeiten zu. Dörle und Sperling[8]) berichten über den Einfluß des Cholesterins auf Blutbildung und Körpergewicht. Sie stellten eine Steigerung der Erythrocytenzahl bei oraler Cholesteringabe fest, ferner Ansteigen des Hämoglobingehaltes und Anstieg des Körpergewichtes. Daß die Nahrungszusammensetzung ein ausschlaggebender Faktor für das Verhalten des Cholesterinspiegels ist, erscheint mir eine wesentliche Tatsache für die Beurteilung der Verschiedenartigkeit vieler unter gleichen Voraussetzungen angesetzter Versuche. Ebenso dürften klimatische Verhältnisse eine nicht allzu geringe Rolle spielen. Soviel ist bekannt, daß Verfütterung eiweißreicher Kost, insbesondere Verabreichung großer Erythrocytenmengen, Vermehrung des Gesamtcholesterins bewirken. Raab[9])

macht beispielsweise die cholesterinreiche Ernährung in Form von Eiern, Butter, Milch usw. in hohem Maße für die Entstehung der Hypertonie verantwortlich, Bürger und Möbius[10]) lehnen diesen speziellen ätiologischen Faktor auf Grund eingehender Untersuchungen ab und sind der Ansicht, daß alimentäre Einflüsse anderer Art eine bedeutsamere Rolle spielen. Hier ist zu erwähnen, daß die Wirksamkeit des Cholesterins, dem im Organismus entgiftende Tätigkeit zukommt, Seel[41]), in zwei Teile zerfällt und zwar in dem Sinne, daß das freie Cholesterin andere Eigenschaften bei Infektionskrankheiten und Vergiftungszuständen aufweist als das veresterte Cholesterin. Bürger u. Habs[11]) weisen in ihren Arbeiten hierauf hin und führen als Beispiele französische Autoren an, die dem Cholesterin einerseits gewisse Bedeutung bei Immunisierungsvorgängen zuschreiben, während andererseits bestimmte hämolytisch wirkende Substanzen wie Saponin (Ransom), Krötengift (Fühner), Cobragift (Kyes und Sachs)) durch das freie entgiftet werden, nicht aber durch das veresterte; ohne Einwirkung ist das Cholesterin auf die Hämolyse durch Staphylolysin und Arachnolysin. Beobachtungen von Halfer[42]) über den Cholesterinstoffwechsel im Kindesalter zeigten, daß bei Infektionskrankheiten der Cholesteringehalt wenig erniedrigt ist, bei der Heredolues jedoch stark verminderte Werte vorkamen. Zwischen Fieber und Cholesterinspiegel sah der Verfasser keine Zusammenhänge. Bemerkenswert ist ferner, daß das antagonistisch wirkende Lecithin, das als solches hämolytische Eigenschaften hat, bei eingetretener Hämolyse durch einen geringen Zusatz von Cholesterin gehemmt werden kann. Eben aus diesen Gründen sind therapeutische Maßnahmen, wie Neutralisation von Kältehämolysinen durch Injektion von Cholesterinemulsion bei paroxysmaler Hämoglobinurie, sowie Gaben von freiem Cholesterin bei der mit gesteigerter Hämolyse einhergehenden kryptogenetischen perniciösen Anämie getroffen worden (Pringsheim, Reicher, Klemperer[12]). Daß aber auch ohne Cholesterinzufuhr bei der Perniciosatherapie mit dem cholesterinfreien Hepartrat Erhöhung des Cholesterinspiegels auf weit übernormale Werte zustandekommt, läßt erkennen, wie wenig wir im einzelnen von diesen Vorgängen genau sehen (Teitge, Steele[43]). Therapeutische Versuche mit Cholesterin bei septischen Erkrankungen ergaben keine wesentliche Steigerung über die Norm. Bei Luetikern machten sich sogar schwere Nebenwirkungen bemerkbar (Finger[39]).

Über das Vorkommen des Cholesterins in den Geweben sei hier nur bemerkt, daß das Gehirn in reichlichstem Maße damit versehen ist, während Milz, Nebennieren und Leber in zweiter Linie folgen, und zwar enthält die Leber im Gegensatz zu den Nebennieren fast ausschließlich freies Cholesterin. Zusammenhänge endokriner Natur scheinen in ganz bestimmter Richtung nach den Versuchen von Kaufmann[45]) insofern zu bestehen, als bei Injektion oder peroraler Zufuhr großer Mengen von Folliculin Cholesterinanreicherung im Blut ein-

trat, die nach Aussetzen wieder abklang. Prolan zeigte keine derartige Wirkung. Interessant sind die Zusammenhänge zwischen Schilddrüsentätigkeit und Blutcholesteringehalt. Bürger und Möbius[13]) geben in einer Arbeit verschiedene Autoren an, die sich mit der Erforschung dieser Stoffwechselvorgänge befaßten. La Roche[14]) glaubt, daß gesteigerte Schilddrüsentätigkeit eine Verminderung des Cholesterinspiegels im Blut bewirkt. Demgegenüber steht die Erklärung für die Entstehung der essentiellen Hypertonie, die durch Störung im Blutcholesteringehalt im Sinne einer Erhöhung des Blutspiegels hervorgerufen werden soll. Untersuchungen von Alvarez und Neuschloß[44]) über den Cholesteringehalt bei arteriellem Hochdruck ergaben nebenher auch erhöhte Werte bei Nephrosen, Diabetes, Basedow. Das Serum der Individuen mit normalem Blutdruck ist imstande, mehr Cholesterin in Lösung zu halten, als es tatsächlich enthält. Bei Hypertonikern soll hingegen das Serum in der Regel an Cholesterin übersättigt sein. Westphal[15]) u. a. fanden stets Erhöhung des Cholesteringehaltes bei Hypertonikern. Versuche vieler Autoren, die Cholesterinfütterungen an Kaninchen vornahmen, scheinen eine Blutdrucksteigerung zu beweisen. Es fanden jedoch andere wiederum keine Erhöhung des Blutdruckes bei Cholesterinzufuhr, selbst nicht bei vorhandener Schädigung der Gefäßwände. Hierher gehören ferner die von Marchioccini und Ottenstein[40]) gemachten Mitteilungen über den Einfluß des Schwitzbades auf das Blutcholesterin. Bei Beginn des Schwitzens fällt der Gesamtcholesteringehalt des Blutspiegels rasch ab und erreicht seinen tiefsten Punkt im Augenblick des Abbruchs vom Schwitzbad, um dann zum Ausgangswert zurückzukehren. Man nimmt Erregung des Sympathicus an. Wertvoll zur Kenntnis aller dieser Stoffwechselvorgänge dürften auch Ergebnisse sein, die man aus Untersuchungen mit salinischen Abführmitteln erhielt. Sie ergaben eine Cholesterinentziehung im Blut, besonders bei Gaben von $MgSO_4$ (Imhäuser[38]). Interessant sind auch die Zusammenhänge zwischen dem Verhalten des Cholesterinspiegels und dem „Röntgenkater". Levy-Dorn und Burgheim[16]) fanden Sinken des Cholesterinspiegels nach Bestrahlung und gleichzeitiges Auftreten des Röntgenkaters. Willms[17]) gibt wichtige Aufschlüsse über die Verhinderung des Cholesterinverlustes nach Bestrahlung mittels eines Cholesterinpräparates. Auf Grund dieser Cholesteringaben soll eine Verminderung, sogar völlige Aufhebung der Röntgennachwirkungen eingetreten sein.

Wie geschildert, sind bei den zahlreichen Untersuchungen über das Cholesterin in sämtlichen Zweigen der Medizin auffallende Zusammenhänge zwischen Cholesterin- und Gesamtstoffwechsel beobachtet worden.

Die Vielseitigkeit der Arbeiten erstreckte sich nun besonders auch auf die Wirkungsweise dieses Stoffes im Wachstum der bösartigen Geschwülste. Daß hierbei die verschiedenartigsten Ergebnisse wiederum

herauskamen, beruhte nicht zuletzt darauf, daß die einzelnen Forscher getrennte Arbeitsmethoden einschlugen.

Besonders wertvoll für die Chirurgie erschienen genaue Untersuchungen über den Cholesterinhaushalt Carcinomkranker, und so wurden denn auch viele in diesem Sinne bei Carcinomatösen angestellt. Rondoni[18]) beschreibt in seinen Arbeiten die fördernde Wirkung des Cholesterins im Krebswachstum und stellt diese Bedeutung des Cholesterins für das Tumorwachstum als sichere Errungenschaft der modernen Krebsforschung dar. Aus den Veröffentlichungen von Roffo, Bolaffi und Burgheim[19]) geht hervor, daß eine Cholesterinanreicherung dem Krebswachstum vorausgeht und im Carcinomgewebe selbst reichlich Cholesterin vorhanden ist. Nach Roffo ist der Cholesteringehalt am größten in den Hautgebieten, die am leichtesten befallen werden, so in der Gesichtshaut. Bei Cholesterinfütterungen an Kaninchen und Mäusen stellten verschiedene Forscher einwandfrei fördernde Wirkungen auf den Tierkrebs fest, ebenso wie eine lipoidarme Kost fähig war, die geimpften Tumoren in ihrem Wachstum zu hemmen. Aus diesen Gründen heraus verabfolgte man daher vielen Carcinomkranken cholesterinarme Kost. Es ist aus oben beschriebenen Tatsachen also denkbar, daß bei malignen Tumoren durch Gewebszerfall eine Ausschwemmung ins Blut erfolgt, demgemäß eine starke Erhöhung des Cholesterinspiegels die Folge wäre. Roffo beobachtete vom 40. Lebensjahr ab durchweg eine Hypercholesterinämie, die ihren Höhepunkt mit 60 Jahren erreichte. Er glaubt daher, gewisse Beziehungen zwischen dem zeitlichen Auftreten des Carcinoms und der Hypercholesterinämie annehmen zu dürfen, die ihre Bestätigung zu finden schien, als er bei fast allen Carcinomfällen erhöhte Cholesterinwerte fand. Demgegenüber steht die Tatsache, daß auch schon bei Jugendlichen Carcinome beobachtet wurden. Eher würde ich mich der Ansicht anschließen, daß bei gesteigerter Cholesterinausschwemmung bei allen Vorgängen, die zur Zersetzung des Blutes und zur Steigerung der Resorption führen, der Blutspiegel erhöht ist. Der bei fortschreitenden Carcinomen vorhandene innere Blutverlust wäre demnach ein beachtenswerter Faktor.

In der Verschiedenartigkeit der Ergebnisse wurden diese Probleme auf einer Tagung der deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1933 von Kingreen[20]) beleuchtet. Er erörterte die Schwierigkeit einer Beweisführung der Cholesterinverhältnisse bei Carcinomkranken an verschiedenen Beispielen. Nach Guthmann soll der Cholesteringehalt im Serum im Alter generell erhöht, nur bei Carcinomkranken ein niedriger Cholesterinspiegel vorhanden sein, und zwar sollen sich die Cholesterinwerte bei Fortschreiten des carcinomatösen Prozesses weiter vermindern. Dannmeyer und Seel[21]) zitieren in ihren Studien am Blute Carcinomatöser die Autoren Loeper, Debray und Tonnet, die im Serum Carcinomkranker eine Abnahme des Cholesterins und eine Zunahme von Lipoiden finden und annehmen, daß die Ge-

schwulst Cholesterin verzehrt. Nach den Untersuchungen von Wacker und Bolaffi kann ferner angenommen werden, daß die Tumorzelle die Neigung besitzt, Cholesterin und Cholesterinbindungen anzureichern (Beatson, Robertson, Burnett). Für den wachtumshemmenden Charakter des Lecithins soll außerdem die Tatsache sprechen, daß durch Bestrahlung zwar der Gehalt an Cholesterin im Blut sich nicht ändere, die Lipoide dagegen deutlich zunehmen. Der Bestrahlung wurde in verschiedenen Arbeiten eine ganz besondere Wirkung auf den Cholesteringehalt im Blut zugeschrieben. Nach Kingreen[20]) auch wieder weitgehende Unterschiede der Ergebnisse. Levy-Dorn[36]), Burgheim[22]), Babarczy[37]) stehen im Gegensatz mit ihren Untersuchungen zu Hubert[23]), Konrich und Scheller[35]), wobei die letzteren eine Abnahme des Cholesterinspiegels im Blut nach Bestrahlung beobachteten. Hubert[23]) beschrieb einen „starken Cholesterinsturz" in einem gewissen Zeitraum nach der Bestrahlung. St. Malczynsk[24]) sah nach einer einmaligen Bestrahlung mittels Quarzlampe (Hanau) bei Nichtkrebsigen eine vorübergehende Zunahme des Cholesterins, das dann nach zwei Tagen wieder Normalwert annahm, während bei Bestrahlung Krebskranker eine starke Abnahme eintrat (25—40%), um dann wieder nach 96 Stunden den Ausgangswert zu erreichen.

Wir sehen also auch hier wieder gewisse Beziehungen des Cholesterinspiegels bei Carcinomkranken, können aber keine eindeutigen Schlüsse daraus ziehen. Diese von vielen Versuchen herausgegriffenen Beobachtungen lassen es begreiflich erscheinen, daß immer wieder nach einer standardisierten Untersuchungsmethode gesucht wurde, um übereinstimmende Ergebnisse über den Cholesterinstoffwechsel bei Gesunden und Carcinomkranken und Anhaltspunkte zu gewinnen, ob maligne Tumoren mit ihrer Hilfe überhaupt frühzeitig zu diagnostizieren sind, endlich um zu erkennen, ob ausgedehnte Metastasen vorliegen, Recidiven aus dem Verhalten des Cholesterinspiegels rechtzeitig Einhalt zu gebieten.

Es entstand nun nach diesen mannigfachen Arbeiten, deren Ergebnisse meist mit komplizierten Untersuchungsmethoden erzielt wurden, immer mehr der Wunsch nach einer speziell für den klinischen Gebrauch verwendbaren, trotz ihrer Einfachheit absolut exakten Methode, die einen Einblick in den Cholesterinhaushalt im Organismus gewährleistete. Die verschiedenen colorimetrischen Verfahren — Autenrieth-Funk[25]) — Fettich[26]) — machten durch die Eichung der Farbkeile Schwierigkeiten. Das gravimetrische Prinzip von Windaus[27]) erübrigte sich von selbst, da mir die Ausführung der Arbeitsmethode durch das Fehlen einer analytischen Wage nicht möglich war und meines Erachtens auch für den klinischen Gebrauch zu viel Zeit beansprucht. Die nephelometrische Methode von Mühlbock, Kaufmann und Wolff[28]) zeitigte gute Resultate, jedoch setzte sie den Besitz eines teueren Nephelometers voraus. So erschien mir die von A. v.

Sczent-Györgyi[29]) angegebene titrimetrische Untersuchungsmethode in diesem Falle maßgebend, da sie von vornherein auf der Zweckmäßigkeit einer klinischen Untersuchung fußt, ohne wesentliche Arbeitsschwierigkeiten und in der Hauptsache ohne große Fehlerbreite. Gegenüber den nephelometrischen und den colorimetrischen Verfahren erfordert sie allerdings etwas längere Zeit, die sich aber durch Verwendung mehrerer nicht allzu teurer Apparaturen um eine beträchtliche Spanne verkürzen läßt.

Mit dieser Methode ergaben Vorversuche in fast jedem Falle gute Ergebnisse, die im Bereiche der vom Autor angegebenen Fehlergrenze lagen, sowohl bei reinem, abgewogenem Cholesterin „Kahlbaum" als auch bei alkoholischen Cholesterinlösungen und bei Serumextrakten. Bei letzteren wurden immer Doppelanalysen ausgeführt und davon der Mittelwert genommen. Ausgangspunkt der titrimetrischen Bestimmung des Cholesteringehaltes waren die Arbeiten von J. Bang. Es handelte sich um das Prinzip der Oxdation der lipoiden Bestandteile des Blutes mit bekannten Chromschwefelsäuremengen. Die bei der Oxydation verbrauchte Chromschwefelsäure wurde durch Zurücktitrieren (Jodometrie) festgestellt. Da die verbrauchte Menge für eine gewisse Substanz eine feststehende Größe und mit ihrer Menge proportional ist, ließ sich hieraus der genaue Wert berechnen. Hierzu sei bemerkt, daß die Chromschwefelsäure alles organische Material oxydiert, somit nur eine einwandfreie Substanz genaue Werte liefern kann. In von mir kürzlich gefundenen Arbeiten von A. Hinrichs und Klemm[30]), sowie von Yorisada Horyie[31]), Bern, über die titrimetrische Mikrocholesterinbestimmung fand ich sehr vieles bestätigt, was sich bei meinen Versuchen gezeigt hatte, besonders bezüglich des abgewogenen Cholesterins und der Titerveränderlichkeit der Chromschwefelsäure, auf die an späterer Stelle noch eingegangen wird.

Um ein zusammenhängendes Bild der Versuchsanordnung zu schaffen, füge ich die Methode nach v. Sczent-Györgyi in allen Einzelheiten ein.

Die Apparatur setzt sich zusammen aus einem genau beschriebenen und abgebildeten Filterröhrchen, das auf einem Jenaglas-Rundkolben mit Ansatzstück zum Absaugen aufgesetzt ist. Die Anfertigung des Filterröhrchens, einschließlich der Füllung mit Gooch-tiegel Asbest, wurde genau nach den Angaben Pregls mit Modifizierung nach v. Sczent-Györgyi vorgenommen. Hierzu sei bemerkt, daß das Filter zwar fest gestopft werden muß, es darf jedoch einer gut arbeitenden Wasserstrahlpumpe nicht zu großen Widerstand entgegensetzen, da der Rundkolben durch das zu große Vakuum eingedrückt werden kann. Das Filter ist von einem Glasmantel umgeben zur Durchleitung von Wasserdampf. Es befinden sich zu diesem Zwecke zwei Seitenröhrchen am Glasmantel, dem ich noch ein tiefsitzendes, schräg nach abwärts verlaufendes drittes Röhrchen zufügte, um dem sich am Boden des Glas-

mantels ansammelnden kondensierten Wasser leichter Abfluß zu verschaffen. Man kann jedoch auf dieses dritte Röhrchen verzichten, wenn man das zweite Röhrchen tief genug anbringt in etwas schräger, nach abwärts verlaufender Richtung. Zur Befestigung des das Filter umgebenden Wasserdampfmantels verwendete ich Gummistopfen, Bei den ersten Versuchen hatte ich den Wasserdampfmantel an das Filterröhrchen anschmelzen lassen, was sich als unpraktisch erwies, da bei zu starker Dampfentwicklung der Mantel zersprang und das innere Filterröhrchen in Mitleidenschaft zog. Ich versuchte auch später die von Hinrichs und Klemm benutzten Filterplatten, die sich insofern als schwierig erwiesen, als sie nicht auswechselbar waren wie das Asbestfilter. Zur gleichmäßigen Dampfentwicklung fügte ich lediglich dem in einem Erlenmeyerkolben enthaltenen Wasser einige Siedesteinchen zu. (Verschiedene Autoren haben Zinkspäne angegeben, zur größeren Gleichmäßigkeit der Dampferzeugung.) Zwischen den oben angeführten Jenaglas-Rundkolben und eine gut arbeitende Wasserstrahlpumpe schaltete ich nicht den von Pregl angegebenen Präzisionsquetschhahn, sondern eine Wulffsche Flasche mit einem Glasventil, was denselben Dienst einer Regelung der Absauggeschwindigkeit leistete. Auf die Benutzung eines Glasstopfens, der Normalschliff besitzt, zum Aufsatz des Filterröhrchens auf den Jenaglas-Rundkolben, anstelle eines Kork- oder Gummistopfens kam ich von vornherein aus der Überlegung heraus, jedwede Verunreinigung durch irgendwelche organische Substanz auszuschließen.

Bei der zur Oxydation benutzten Chromschwefelsäure, auf deren Bereitung später eingegangen wird, stellte sich eine leichte Titerveränderlichkeit heraus, die ich mir durch das Dekantieren erklärte. In der oben erwähnten Arbeit von Hinrichs und Klemm sind genaue Angaben gemacht über die Titerveränderlichkeit der Chromschwefelsäure. Die beiden Autoren unterzogen die Chromschwefelsäure einer besonderen Behandlung, indem sie die Säure bei der Bereitung längere Zeit erhitzten und dann nach Abkühlung durch Glaswolle filtrierten. Die so erhaltene Säure hatte für längere Zeit einen fast konstanten Titer und behielt ihn auch nach Durchgang durch das Filter. Es empfiehlt sich trotzdem, die Säure bei jedem Versuch in zwei Kontrollen zu prüfen. Ferner sei zur Ausführung des Versuches noch einmal betont, daß mit unbedingt sauberem und vor allen Dingen von organischer Substanz freiem Material gearbeitet werden muß, man achte auf kleine Fädchen beim Trocknen, deshalb reinige man sicherheitshalber Pipetten, Bechergläser usw. vor jedem Versuch mit Chromschwefelsäure.

Die Methodik wurde mit abgewogenen Cholesterinmengen zunächst erprobt und dann, nachdem sich die Brauchbarkeit gezeigt hatte, auf Serumextrakte ausgedehnt. Es wurde das chemisch reine Cholesterin von Kahlbaum benutzt, mit dem auch alkoholische Cholesterinlösungen hergestellt wurden, zwecks weiterer Versuche zur Feststellung der Fehler-

breite, die, wie oben erwähnt, sich in der vom Autor angegebenen Höhe hielt. Die abgewogene Cholesterinmenge soll nach Möglichkeit nicht über 4,5 mg betragen, da diese Menge etwa dem maximalen Gehalt im Menschenblut entspricht. Zunächst gebe ich die Versuchsanordnung für das reine Cholesterin wieder. Will man Serumextrakte analysieren, benutzt man eine bestimmte Menge davon. Der Aufarbeitung des Serums legte ich die Arbeit von Mühlbock und Kaufmann zugrunde und verweise auf den Schluß der Arbeit, wo ich das Extraktionsverfahren der Vollständigkeit halber anführe.

Ausführung:

Die Cholesterinmenge wird in einem Bechergläschen nach Zusatz von 2 ccm Aceton erwärmt und so gelöst. Daraufhin gibt man 1 ccm Digitoninlösung hinzu, wodurch eine sofortige Trübung und anschließende Ausflockung eintritt. Wie bereits erwähnt, geht das Digitonin, als hämolytisch wirkendes Saponin, eine Verbindung mit dem Cholesterin, welches im Blutserum entgiftende Rolle spielt, ein (Ransom).

Diese Verbindung ist so fest und schwer löslich, daß eine quantitative Bestimmung ermöglicht wird (Windaus). Da die Cholesterinester mit den Saponinen nicht reagieren, so ist eine Scheidung von Cholesterin und Cholesterinesten möglich (Lichtwitz[32]).

Nachdem sich nun der Niederschlag gebildet hat, wird das etwa 5 ccm fassende, kleine Bechergläschen auf den Rand eines Wasserbades gesetzt. Die Flüssigkeit wird etwa auf die Hälfte eingedampft. Dann wird das Bechergläschen vom Wasserbad heruntergenommen und man läßt es eine Viertelstunde bei Zimmertemperatur stehen. Diese Präzipitierung ist gegenüber der Präzipitierung bei der Windausschen Makromethode eine wesentliche Zeitersparnis. Der Inhalt des Bechergläschens wird jetzt in das oben beschriebene Filterröhrchen gegossen. Jedoch ist der Niederschlag oft derartig konsistent, daß man am besten die festhaftenden Reste mit Hilfe eines kleinen Glasstäbchens und Ausspülen mit 1—2 ccm Wasser in das Filter bringt. Um eine mögliche Verunreinigung des Filters durch organische Substanz sicher auszuschließen, habe ich 2—3mal vor der Versuchsreihe Chromschwefelsäure und Wasser durchlaufen lassen und anschließend an den Versuch den Filteraufsatz mit einem Uhrschälchen bedeckt. Gleichzeitig diente die erstere Vorsichtsmaßnahme zur Regulierung der Absaugwirkung und Einrichtung der Tropfgeschwindigkeit, sowie zur Prüfung des Filterzustandes. Nachdem jetzt der ganze Inhalt des Bechergläschens quantitativ auf das Filter gebracht ist, läßt man den Saugstrom wirken. Es erfolgt eine Reihe von Waschungen. Die Waschflüssigkeiten werden in der angegebenen Weise am besten in 100 ccm Spritzflaschen gehalten, und zwar je eine mit Äther, Chloroform, zwei für Wasser. Die vorzunehmende Waschung erfolgt jeweils so, daß man zunächst den negativen Druck abstellt, dann mit einem in die Runde des Filter-

aufsatzes geführten Strahl die noch am Glas anhaftenden Reste mit einspült. Man benutze nur 2—3 ccm zum Waschen, da diese Menge ungefähr der oberen Grenze des Filteraufsatzes entspricht, um zu vermeiden, daß schon auf dem Filter befindliche Teilchen, bzw. in der darüber verteilten Glaswolle liegende Bestandteile wieder mit in die Höhe gerissen werden, die sich dann erneut an der Glaswand festsetzen. Dann saugt man vollständig ab, so daß immer Luft nach der Waschung hindurchtritt. Der Gang der Waschungen ist folgender: zweimal mit Aceton, zweimal mit Äther, dreimal mit warmem Chloroform, wieder einmal mit Äther, einmal mit Aceton, dann erfolgt die Endwaschung mit Wasser. Der Gang vorliegender Waschungen ist der von Windaus bei der gravimetrischen Methode angegebene, mit Ausnahme der Endwaschung mit Wasser. Diese Endwaschung geht nach Sczent-Györgyi, wie folgt, weiter. Zunächst wäscht man dreimal mit kaltem destilierten Wasser. Nun saugt man einen langsamen Luftstrom durch das Filter und setzt den Wasserdampf an, den man etwa eine Minute lang bei gleichzeitiger Luftdurchleitung strömen läßt. Dann wäscht man bei gleichzeitiger Dampfdurchleitung weiter mit Wasser. An der Blasenbildung, die am Abflußröhrchen des Filters entsteht, erkennt man, ob der Niederschlag noch Digitonin enthält. Sind die Bläschen größer als etwa ein halber ccm im Durchmesser oder besteht noch Schaumbildung, muß weiter mit Wasser gewaschen werden. Hinrichs und Klemm benutzten zum Entfernen des überflüssigen Digitonins eine Menge von 100—150 ccm Wasser. Meist reichten schon geringere Mengen bei meinen Versuchen aus ohne nachteiligere Ergebnisse; ich benötigte schon besonders deswegen geringere Mengen bei meinen Versuchen, da die Waschflüssigkeit, wie Windaus beschreibt, stets geringe Tendenz zur Blasenbildung beibehielt, weil stets auch etwas Digitonid in Lösung geht. Ist der Niederschlag digitoninfrei, kann man mit der Oxydation beginnen.

Als Filtervorlage wurde bis zu diesem Augenblick ein 250 ccm fassender, mit dem oben beschriebenen Normalschliff versehener Jenaglas-Rundkolben benutzt, der nun nach der letzten Waschung durch einen neuen ersetzt wird, der nach Möglichkeit kein freies Wasser am Boden enthalten soll. Die Oxydation geht so vor sich, daß man aus einer 5 ccm Pipette Chromschwefelsäure durch das Filter laufen läßt, dabei aber dafür sorgt, daß die Säure sofort abfließen kann, also schon vorher negativer Druck im Kolben besteht, andernfalls sich im Filterasbest ein braunroter, klumpiger Brei von oxydiertem Digitonid bilden kann, der sich nur schwer wegoxydieren läßt und unter Umständen sogar vollständig neues Stopfen des Filters notwendig macht. Nachdem nun die Chromschwefelsäure durchgelaufen und das Filter absolut sauber (weiß) geblieben ist, wird der Rest der Säure noch mit 1—2 ccm Wasser eingewaschen. Dann stellt man den Wasserdampf ab, entfernt den Rundkolben und stellt ihn beiseite. Sollte das Filter

nicht restlos sauber geblieben sein, läßt man eine neue Pipette Chromschwefelsäure einlaufen, ohne aber inzwischen mit Wasser zu waschen, und läßt die Säure immer bis zum schmalen Filterhalse einlaufen, nachdem man, wie vorerst, mit einem in die Runde geführten Strahl dafür gesorgt hat, eventuell trotz der Waschungen resistente Teilchen noch mit zu erfassen. Die Flüssigkeit im beiseite gesetzten Kolben, die vorher bräunliche Farbe hatte, hat in der Zwischenzeit einen gelbgrünen Ton angenommen und zeigt hiermit an, daß ein Überschuß an Chromschwefelsäure vorhanden ist. Tritt dieser Farbenton nicht ein, läßt man noch eine Pipette voll Chromschwefelsäure direkt in den Kolben einlaufen. Ich benutzte von vornherein immer eine Pipette voll mehr, um einen Überschuß in genügender Weise zu erzielen. Beim reinen, abgewogenen Cholesterin, je nachdem, ob kleinere oder größere Mengen bis zur maximalen Höhe von 4,5 mg gewogen waren, 1—5 Pipetten Chromsäure. Bei den Extrakten brauchte ich für das freie Cholesterin durchweg zweimal 5 ccm Pipetten und für das Gesamtcholesterin viermal 5 ccm Chromschwefelsäure.

Nachdem der Kolben etwa eine halbe Minute gestanden hat und der Inhalt abgekühlt ist, füllt man soviel mal 50 ccm Wasser (Aqu. dest.) ein, als man 5 ccm Pipetten Chromschwefelsäure zur Oxydation benötigte. Da der Kolben eventuell für die Flüssigkeitsmengen nicht ausreicht, kann man sich mit etwas weniger Wasser begnügen oder spült noch besser den Inhalt in ein großes Becherglas um. Sodann gibt man 10 ccm einer 5 %igen Kaliumjodidlösung zu und titriert mit 0,1 n Thiosulfatlösung die dunkelbraune Farbe weg, setzt dann ebensoviel mal 5 Tropfen einer 1 %igen Stärkelösung hinzu, als 50 ccm Wasser benötigt wurden. Man titriert bis zum Farbumschlag ins Hellblaue bzw. Hellgrüne. Zum Titrieren wurde eine gewöhnliche Bürette benutzt. Die Berechnung des Cholesteringehaltes geht folgendermaßen vor sich:

1 mg Cholesterin verbraucht, in der beschriebenen Weise behandelt, 8,60 ccm 0,1 n Thiosulfat entsprechende Chromsäure. Der gefundene Verbrauch an Chromsäure muß also mit 8,60 dividiert werden. Die erhaltene Zahl bedeutet die gefundene Menge Cholesterin in Milligramm. Zunächst stellt man in einer Kontrolle fest, wieviel 0,1 n Thiosulfat einer 5 ccm Pipette Chromschwefelsäure entspricht. Ich nahm wegen der mehrfach erwähnten Beobachtung der Titerveränderlichkeit stets zwei Kontrollen vor. Die gefundene Zahl wird mit der beim Versuch gebrauchten Zahl Pipetten multipliziert. Nehmen wir an, 7,5 ccm Thiosulfat entsprechen einer Pipette Chromschwefelsäure. Da vielleicht 4 Pipetten bei dem Versuch benötigt wurden, würden diese also 30,0 verbrauchen. Es waren aber zum Umschlag nur 3 ccm nötig. Folglich muß eine 27 ccm entsprechende Menge Chromschwefelsäure verbraucht sein.

Bereitung der Chromschwefelsäure: Diese wird so angefertigt, daß man 10 g reines Kaliumbichromat in einem Liter konzentrierter Schwefelsäure auflöst und vom unlöslichen Rest dekantiert. Die Lösung darf mit keinerlei organischer Substanz in Berührung kommen. Sie muß in einer Flasche mit Glasstopfen (!) bewahrt stehen und stets geschlossen sein. An dieser Stelle verweise ich nochmals auf die vorher beschriebene Titerveränderlichkeit der Chromschwefelsäure und die Angaben von Hinrichs und Klemm über die Erreichung einer annähernden Titerkonstanz.

Zum Titrieren gebraucht man am besten eine 10 ccm Mikrobürette, man kann aber auch mit jeder gewöhnlichen Bürette arbeiten. Als Filtervorlagen kann man auch kleine 30—50 ccm Jenaglas-Rundkolben verwenden, deren Inhalt man dann zum Titrieren in ein Becherglas umfüllt. Ich benutzte Kolben von 250 ccm Inhalt.

Die Aufarbeitung des Serums geschah nach der von Mühlbock, Kaufmann und Wolff angegebenen Form, die das Bloorsche Verfahren zugrunde legte. 1 ccm Serum enthält normalerweise 1,20 bis 1,80 mg Gesamtcholesterin, davon sind etwa 0,50—0,70 mg freies Cholesterin. 3 ccm Serum werden langsam in etwa 50 ccm einer Mischung von Alkohol-Äther (3:1) getropft. Am besten Doppelanalyse!! Bei meinen Versuchen ging ich von 2,5 ccm Serum aus. Man läßt einige Stunden stehen und filtriert dann die Lösung unter gründlichem Waschen mit Alkohol-Äther. Das Filtrat wird zur Trockne gebracht und der Rückstand mit Aceton extrahiert. Diese Acetonlösung, die eingeengt und in ein Meßkölbchen auf 25 ccm aufgefüllt wird, dient zur Bestimmung des freien und des veresterten Cholesterins. Sollte beim Einengen eine Trübung entstehen, so wird filtriert. In einer Probe wird das freie Cholesterin bestimmt, und zwar benötigte ich hierfür zweimal je 2,5 ccm des Extraktes, in einer zweiten Probe das Gesamtcholesterin nach Verseifung. Durch Differenz erhält man das veresterte Cholesterin.

Die Verseifung gestaltet sich folgendermaßen: nach Mühlbock, Kaufmann wird 1 mg Cholesterin-Stearinsäureester in 10 ccm Äthylalkohol mit 0,1 ccm konzentrierter Natrnlauge versetzt, und auf dem Wasserbad erhitzt. Ich ging so vor, daß 10 ccm oder ein aliquoter Teil des Acetonextraktes zunächst eingedampft und dann, wie oben, weiter behandelt wurden. Ist der Alkohol bis auf 1 ccm eingedampft, gibt man 0,5 ccm molare Phosphorsäure und 15 ccm Petroläther hinzu. Unter kräftigem Umschütteln und Erhitzen zum Sieden dekantiert man den Petroläther durch ein Filter von der wässrigen Lösung ab. Das Dekantieren wird 4—5 mal wiederholt. Der Petroläther wird verdampft und der Rückstand in 2,5 ccm Aceton gelöst. Diese Lösung wird dann weiter behandelt.

Notwendige Reagenzien:

1. NaOH conc.
2. Petroläther Sdp. 30—50°.
3. Molare Phosphorsäure „Kahlbaum“.

4. Chromschwefelsäure.
5. Alkohol-Äther (3:1).
6. Äther.
7. Aceton.
8. Digitoninlösung (1 g Dig. cryst. in 50 ccm 80% Alkohol).
9. 0,1 n Thiosulfat „Merck".
10. Chloroform.
11. 1%ige Stärkelösung.
12. 5%ige Kaliumjodidlösung.

Wie aus den in den nachfolgenden Tabellen angeführten Ergebnissen ersichtlich ist, erweist sich eine Auswertung in der einen oder anderen Richtung als sehr schwierig. Es soll im folgenden versucht werden, die Werte, die im ersten Hinblick durch große Schwankungen differieren, in gewisser Gruppierung auszudeuten, um etwa in dem Sinne der Erhöhung oder Erniedrigung des Cholesterinspiegels Anhaltspunkte zu erhalten. An dieser Stelle möchte ich vorher noch bemerken, daß außerdem im Wesentlichen daran gelegen war, die titrimetrische Mikrocholesterinmethode von A. v. Sczent-Györgyi überhaupt in ihrer Brauchbarkeit für klinische Untersuchungszwecke zu überprüfen, während die später ausgeführten Serumversuche dann Aufschluß geben sollten über das in der Literatur so oft angegebene, wechselvolle Verhalten des Cholesterinspiegels. Ich möchte die Methode besonders da empfehlen, wo die Ausführung der anderen Untersuchungsverfahren — sei es wegen der schon erwähnten Zeitdauer wie bei der Windausschen gravimetrischen Methode, sei es wegen Fehlens der bei den anderen Methoden notwendigen teueren Apparaturen — nicht möglich ist. Die Ausführung der titrimetrischen Methode läßt sich in jedem Laboratorium ermöglichen und bei Benutzung mehrerer Apparaturen zugleich den etwas größeren Zeitverlust gegenüber anderen Bestimmungen leicht einholen. Hier verweise ich nochmals auf die angegebenen Verbesserungen, die im Wesentlichen darauf beruhen, daß erstens die Wasserdampfmantelröhrchen regelrecht angebracht werden, und dann dafür gesorgt wird, daß gute Absaugverhältnisse geschaffen werden durch einerseits festen Verschluß des Filters mit dem Rundkolben durch einen Glasstopfen mit Normalschliff, andererseits sachgemäße Füllung des Filterröhrchens mit Asbest und Glaswolle. Ebenso verweise ich noch auf die Titerverhältnisse der Chromschwefelsäure, die, bevor die Angaben der oben genannten Autoren bekannt waren, stark veränderlich war und dann, in oben beschriebener Weise behandelt, ausgezeichnete Konstanz zeigte.

**Normalserum:**

| Name: | Diagnose: | Freies Cholesterin: mg | Gesamtcholesterin: mg | Name: | Diagnose: | Freies Cholesterin: mg | Gesamtcholesterin: mg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M. B. | gesund | 0,64 | 1,35 | N. G. | gesund | 0,85 | 1,23 |
| Sch. K. | gesund | 0,615 | 1,605 | G. N. | gesund | 0,60 | 1,549 |
| A. B. | gesund | 0,52 | 1,20 | E. W. | gesund | 0,697 | 1,55 |
| N. B. | gesund | 0,42 | 1,39 | N. K. | gesund | 0,52 | 1,65 |
| N. D. | gesund | 0,52 | 1,33 | N. N. | Fraktur | 0,786 | 1,88 |
| N. L. | gesund | 0,50 | 1,45 | E. W. | gesund | 0,442 | 1,54 |
| L. A. | Fraktur | 0,79 | 1,80 | St. W. | gesund | 0,408 | 1,087 |
| N. N. | gesund | 0,74 | 1,67 | K. L. | gesund | 0,72 | 1,60 |

Um auf die gefundenen Werte einzugehen, möchte ich vorerst auf die Tabelle der Werte von Gesunden hinweisen, die uns zeigt, daß die in der Literatur angegebene Schwankungsbreite von 1,20—1,70 mg Gesamtcholesterin und davon etwa 0,50—0,70 mg freiem Cholesterin in einem ccm Serum sich durchaus in diesem Intervall bewegt. Es muß hier ausdrücklich betont werden, daß es sich stets um Versuche mit dem Serum nüchterner Patienten handelte. Daß den bei Gesunden vereinzelt höheren Werten des freien Cholesterins keine technischen Fehler in der Ausführung der Methodik zugrunde lagen, ergab sich aus den fast gleichhohen Werten der Kontrollbestimmungen an einer zweiten Apparatur. Es wäre denkbar, daß vorausgegangene, vermehrte Cholesterinzufuhr mit der Nahrung Ursache der Erhöhung des Blutspiegels war. Die Methode wurde erst, wie eingangs erwähnt, nach vielen Untersuchungen mit abgewogenem Cholesterin „Kahlbaum" zur Feststellung der Fehlerbreite auf die Serumversuche ausgedehnt, und nach Einarbeitung wurden jeweils Doppelanalysen ausgeführt, deren Mittelwert dann festgelegt wurde. Die in der Tabelle von Gesunden angeführten Werte sind von vielen Versuchen herausgegriffen, um ein charakteristisches Bild zu schaffen. Ob die in dieser Tabelle angegebenen Werte der zwei Frakturfälle, die sich auffallend an der oberen Grenze des Normalen halten, als regelrecht anzusprechen sind, dürfte vielleicht der Untersuchung in der Richtung eines bestimmten Verhaltens des Cholesterinserumspiegels zu Wundheilungsprozessen anheimgestellt werden. Der von Urbach[34]) angegebene Quotient des freien zum veresterten Cholesterin, der im Normalserum etwa 1:2,1 betragen soll, veranlaßte mich, dieses Verhältnis auszurechnen, um durch diese Proportion etwa einen Hinweis für eine Gesetzmäßigkeit zu erlangen. Bei den in der Tabelle von Gesunden angeführten Werten betrug der Durchschnittsquotient 1:1,44. Es lassen sich jedenfalls vorläufig auch in dieser Richtung noch keine feststehenden Tatsachen ableiten, wie noch aus den folgenden Ergebnissen der Carcinomfälle ersichtlich ist.

**Carcinomserum:**

| Name: | Alter: | Diagnose: | Freies Cholesterin: mg | Gesamtcholesterin: mg |
|---|---|---|---|---|
| H. J. ♂ | 66 J. | Rectum-Ca | 1,140 | 2,360 |
| M. L. ♀ | 45 J. | Mamma-Ca | 0,616 | 1,744 |
| Sch. K. ♂ | 61 J. | Haut-Ca | 0,464 | 1,336 |
| B. E. ♂ | 45 J. | Haut-Ca | 0,536 | 1,146 |
| W. J. ♂ | 43 J. | Rectum-Ca | 0,500 | 1,570 |
| W. L. ♀ | 55 J. | Magen-Ca | 0,800 | 2,150 |
| Pf. L. ♀ | 44 J. | Mamma-Ca | 0,604 | 1,628 |
| N. N. ♂ | 50 J. | Magen-Ca | 0,418 | 0,983 |
| K. Ch. ♂ | 70 J. | Magen-Ca | 0,604 | 2,674 |
| W. H. ♂ | 64 J. | Rectum-Ca | 0,906 | 1,152 |
| K. A. ♀ | 33 J. | Mamma-Ca | 1,220 | 1,557 |

**Carcinomserum:**

| Name: | Alter: | Diagnose: | Freies Cholesterin: mg | Gesamtcholesterin mg |
|---|---|---|---|---|
| M. J. ♂ | 55 J. | Rectum-Ca | 1,100 | 1,975 |
| T. F. ♂ | 44 J. | Rectum-Ca | 0,520 | 1,440 |
| L. B. ♀ | 86 J. | Mamma-Ca | 0,845 | 1,840 |
| Sch. F. ♂ | 55 J. | Rectum-Ca | 0,955 | 1,910 |
| E. M. ♀ | 63 J. | Haut-Ca | 0,584 | 1,330 |
| W. F. ♀ | 47 J. | Mamma-Ca | 0,628 | 2,028 |
| N. E. ♀ | 65 J. | Magen-Ca | 0,904 | 1,651 |
| N. H. ♂ | 50 J. | Ösophagus-Ca | 0,504 | 1,820 |
| G. H. ♂ | 77 J. | Lippen-Ca | 0,696 | 1,210 |
| G. M. ♀ | 71 J. | Haut-Ca | 0,347 | 1,050 |
| C. Ph. ♂ | 74 J. | Haut-Ca | 0,640 | 1,072 |
| Sch. E. ♀ | 60 J. | Mamma-Ca | 0,725 | 1,650 |
| Sch. G. ♂ | 52 J. | Rectum-Ca | 0,635 | 1,160 |
| F. A. ♀ | 45 J. | Mamma-Ca | 0,652 | 1,300 |
| Sch. L. ♀ | 44 J. | Mamma-Ca | 0,841 | 1,840 |
| R. E. ♀ | 75 J. | Magen-Ca | 0,490 | 1,420 |
| W. R. ♂ | 27 J. | Magen-Ca | 0,390 | 1,410 |
| K. W. ♂ | 57 J. | Magen-Ca | 0,435 | 0,883 |
| N. A. ♂ | 71 J. | Prostata-Ca | 0,718 | 2,000 |
| B. J. ♂ | 69 J. | Blasen-Ca | 1,126 | 1,695 |

Eine Gliederung vorliegender Tabelle mit den Carcinomserumversuchen läßt sich schwer treffen. Zunächst allgemein betrachtet sind die in der Regel höheren Werte des freien Cholesterins auffallend. Das Gesamtcholesterin zeigt vereinzelt höhere Zahlen, in wenigen Fällen aber wieder sogar subnormale Werte. Die Schwankungsbreite des freien Cholesterins geht von 0,347 mg—1,22 mg, während bei der Normalseren der Zwischenraum zwischen 0,408 mg und 0,85 mg liegt. Das Gesamtcholesterin bei den Carcinomseren hat ein Intervall von 0,883 mg bis 2,764 mg, bei den Normalseren von 1,087 mg —1,88 mg. Der Durchschnittswert bei Gesunden beträgt nach der Tabelle also 0,61 mg, des Gesamtcholesterins 1,49 mg. Bei den Carcinomfällen ergibt der Durchschnittswert des freien Cholesterins 0,69 mg, des Gesamtcholesterins 1,580 mg. Der Quotient, also das Verhältnis vom freien zum veresterten Cholesterin beträgt bei den Carcinomfällen im Durchschnitt 1:1,28.

Wenn wir nun eine Einteilung der verschiedenen Carcinomfälle vornehmen, etwa in der Form, daß wir die Rectum-Carcinome von den Magen-Carcinomen trennen, die Mamma-Carcinome in eine Gruppe und die Haut-Carcinome in einer weiteren Gruppe zusammenlegen, ergibt sich das Bild der nachfolgenden Tabellen.

**Rectum-Carcinome:**

| Name: | Alter: | Diagnose: | Freies Cholesterin: mg | Gesamt-cholesterin: mg |
|---|---|---|---|---|
| H. J. ♂ | 66 J. | Rectum-Ca | 1,140 | 2,360 |
| W. J. ♂ | 43 J. | Rectum-Ca | 0500 | 1,570 |
| W. H. ♂ | 64 J. | Rectum-Ca | 0,906 | 1,152 |
| M. J. ♂ | 55 J. | Rectum-Ca | 1,100 | 1,975 |
| T. F. ♂ | 44 J. | Rectum-Ca | 0,520 | 1,440 |
| Sch. F. ♀ | 55 J. | Rectum-Ca | 0,955 | 1,910 |
| Sch. G. ♂ | 52 J. | Rectum-Ca | 0,635 | 1,160 |

Durchschnittsalter: 54 J. Durchschnittswert: 0,679 1,652

Verhältnis vom freien zum veresterten Cholesterin: 1 : 1,40

**Magen-Carcinome:**

| Name: | Alter: | Diagnose: | Freies Cholesterin: mg | Gesamt-cholesterin: mg |
|---|---|---|---|---|
| W. L. ♀ | 55 J. | Magen-Ca | 0,800 | 2,150 |
| N. A. ♂ | 50 J. | Magen-Ca | 0,418 | 0,983 |
| K. Ch. ♂ | 70 J. | Magen-Ca | 0,604 | 2,674 |
| A. E. ♀ | 65 J. | Magen-Ca | 0,904 | 1,651 |
| R. E. ♀ | 75 J. | Magen-Ca | 0,490 | 1,420 |
| W. R. ♂ | 27 J. | Magen-Ca | 0,390 | 1,410 |
| K. W. ♂ | 57 J. | Magen-Ca | 0,435 | 0,883 |

Durchschnittsalter: 57 J. Durchschnittswert: 0,577 1,595

Verhältnis vom freien zum veresterten Colesterin: 1 : 1,70

**Mamma-Carcinome:**

| Name: | Alter: | Diagnose: | Freies Cholesterin: mg | Gesamt-cholesterin: mg |
|---|---|---|---|---|
| M. L. | 45 J. | Mamma-Ca | 0,616 | 1,744 |
| Pf. L. | 44 J. | Mamma-Ca | 0,604 | 1,628 |
| K. A. | 33 J. | Mamma-Ca | 1,220 | 1,557 |
| L. B. | 86 J. | Mamma-Ca | 0,845 | 1,840 |
| W. F. | 47 J. | Mamma-Ca | 0,628 | 2,028 |
| Sch. E. | 60 J. | Mamma-Ca | 0,725 | 1,650 |
| F. A. | 45 J. | Mamma-Ca | 0,652 | 1,300 |
| Sch. L. | 44 J. | Mamma-Ca | 0,841 | 1,840 |

Durchschnittsalter: 50 J. Durchschnittswert: 0,766 1,698

Verhältnis vom freien zum veresterten Cholesterin: 1 : 1,20

**Haut-Carcinome:**

| Name: | Alter: | Diagnose: | Freies Cholesterin: mg | Gesamt-cholesterin: mg |
|---|---|---|---|---|
| Sch. K. ♂ | 61 J. | Haut-Ca | 0,464 | 1,336 |
| B. E. ♂ | 45 J. | Haut-Ca | 0,536 | 1,146 |
| E. M. ♀ | 63 J. | Haut-Ca | 0,584 | 1,330 |
| O. H. ♂ | 71 J. | Haut-Ca | 0,347 | 1,050 |
| C. Ph. ♂ | 74 J. | Haut-Ca | 0,640 | 1,072 |

Durchschnittsalter: 63 J. Durchschnittswert: 0.514 1,192

Verhältnis vom freien zum veresterten Cholesterin: 1 : 1,19

Aus den Tabellen erkennen wir die große Variabilität des Cholesterinspiegels sowohl beim Gesunden wie beim Carcinomkranken, und dürfen nach den vorliegenden Zahlenverhältnissen nicht eindeutige Schlüsse ziehen. Es ist aber auffällig, daß sich im Durchschnitt das Verhältnis vom freien zum veresterten Cholesterin mit Ausnahme der Magen-Carcinome niedriger gestaltet als das der Normalfälle. Und zwar geben die Haut-Carcinome die niedrigsten Zahlen wieder. Mithin wäre vielleicht ein Anhaltspunkt gegeben, jedoch ist nicht zu vergessen, daß es sich vorläufig nur um Vermutungen handelt, die an zahlreichen Versuchen noch nachgeprüft werden sollen. Bemerkenswert sind die teilweise hohen Werte des freien sowie des Gesamtcholesterins beim Magen-Carcinom. Im übrigen kommen auch hier vereinzelt höhere, vereinzelt niedrigere Werte, als der Norm entspricht, vor, so daß man sich nicht in irgendeiner Form festlegen kann. Es ist außerdem bei all diesen Untersuchungen das Alter der Patienten in Rechnung zu ziehen; denn es soll eine gewisse Abhängigkeit des Cholesteringehaltes im Serum vom Alter vorhanden sein, der verschiedene Autoren große Bedeutung zusprechen. Roffo beobachtete, daß durchweg vom 40. Lebensjahr eine Hypercholesterinämie bestand, die ihren Höhepunkt mit 60 Jahren erreichte. Guthmann beschreibt in einer Arbeit, daß gegenüber gleichaltrigen, gesunden Personen, die Gesamtcholesterinwerte schon bei beginnenden Carcinomen herabgesetzt sind, sich dann beim Fortschreiten des carcinomatösen Prozesses weiter vermindern, und er stellte ferner zwischen den ektodermalen und entodermalen Carcinomen Unterschiede im Verhalten des Cholesterinspiegels fest. Es sind also ausschlaggebende Faktoren wie die Dauer, die Ausdehnung und der Sitz des carcinomatösen Prozesses in Betracht zu ziehen.

Der Fall H. F. ♂ 66 J., bei dem ein lange bestehendes Rectum-Prostata-Carcinom mit Drüsenmetastasen vorlag, zeigte hohe Cholesterinwerte. Dagegen hielten sich die Werte bei dem Fall T. F. ♂ 14 J.,

bei dem ein ausgedehntes ringförmiges Rectum-Carcinom mit Drüsen- und Lebermetastasen bestand, ganz im Rahmen des Normalen.

Bei dem Fall W. L. ♀ 55 J., wo klinisch einwandfrei ein inoperables Magen-Carcinom mit Netzmetastasen festgestellt wurde, lagen die Cholesterinwerte auch wieder hoch. Zu dem Fall W. N. ♂ 27 J. dagegen, wo wegen Magen-Ulcus eine Resektion vorgenommen wurde nach Billroth II-Reichel, und die histologische Untersuchung einwandfrei ein Carcinoma exulcerosum auf dem Boden früherer Magenulcera mit krebsig infiltrierten Lymphdrüsen ergab, war eine Verminderung des freien Cholesterins aufgetreten, während das Gesamtcholesterin im Intervall des Normalen lag.

Der Fall L. B. ♀ 86 J., der dem Alter nach eine Hypercholesterinämie sowieso zeigen mußte, ergab hohe Werte, jedoch bestand außerdem ein Mamma-Carcinom mit Drüsenpaketen in der Axilla und Metastasen in der Wirbelsäule. Der Tumor selbst war kleinfaust-groß, höckrig und derb. Bei der Patientin W. F. ♀ 47 J. sahen wir erhöhte Werte des Gesamtcholesterins. Es lag ein etwa walnußgroßes, derbes Carcinoma mammae ohne Metastasen vor.

Interessant ist die bereits oben erwähnte Feststellung von Roffo, der fand, daß der Cholesteringehalt am größten in den Hautgebieten ist, die am leichtesten vom Carcinom befallen werden, wie in der Gesichtshaut. Wenn, wie Wacker und Bolaffi zu beweisen scheinen, die Tumorzelle die Neigung besitzt, Cholesterin und Cholesterinbindungen anzureichern, ist es auffällig, in der letzten Tabelle bei den Haut-Carcinomen, daß die Cholesterinwerte im Blutserum relativ niedrig ausgefallen sind, wobei noch zu bemerken ist, daß durchweg Gesichts-carcinome vorlagen. Es wäre durchaus denkbar, daß sich bei einer derartigen Neigung des Carcinoms, Cholesterin zu speichern, eine Verminderung im Blutspiegel bemerkbar machen würde.

Bei dem Pat. B. C. ♂ 45 J. lag ein kirschgroßer, blumenkohlartiger Tumor am Kinn vor, dessen histologische Untersuchung Rundzellen ergab, kein einwandfreies Carcinom. Wir sahen aber auch hier einen etwas niedrigeren Gesamtcholesteringehalt, als der Norm entspricht.

Bei der Pat. E. M. ♀ 63 J. bestand ein markstückgroßes, tiefgreifendes Basalzellenepitheliom auf der Wange. Die Cholesterinwerte verhielten sich normal, aber an der unteren Grenze.

Bei dem Pat. G. H. ♂ 71 J. wurden erniedrigte Werte des freien, wie des Gesamtcholesterins gefunden. Der Pat. hatte hinter dem Ohr und auf dem Nasenrücken ein rasch wachsendes Carcinom.

Es tauchte nun die Frage auf, ist der Cholesterinserumspiegel in irgend einer Form in seinem Verhalten der Carcinomdiagnose dienstbar zu machen?? Speziell veranlaßt wurde ich zu dieser Fragestellung durch die von Bernhard[46]) erschienene Arbeit über das Auftreten atoxylfester Lipase im Serum bei dem Carcinom und ihre klinische

Bedeutung. Denn es liegt eine berechtigte Vermutung nahe, daß die lipolytische Wirksamkeit eines Serums wesentlich von dessen Cholesteringehalt abhängig ist, da nach Arbeiten von Willstätter[48]) Cholesterin ein Adsorbens für Lipase darstellt.

Auch Edelmann[49]) konnte zeigen, daß die Menge der anwesenden Lipoide (Cholesterin) nicht ohne Einfluß auf die fettspaltende Fähigkeit des Serums ist, und spricht auch von einer Hemmung der Lipase durch Cholesterin.

In den letzten Jahren wird die Bestimmung der atoxylresistenten Lipase im Blut von einer größeren Anzahl Autoren als ein klinisches Hilfsmittel zur Diagnostik verschiedener Erkrankungen vorgeschlagen, besonders neben der üblichen Diastasebestimmung für die Erkennung akuter Pankreaserkrankungen. Die Bestimmung atoxylfester Lipase im Blutserum wird allgemein nach der Methode von Rona und Michaelis[47]) durch stalagmometrische Messungen der Erhöhung der Oberflächenspannung — d. h. Abnahme der Tropfenzahl einer wässrigen Tributyrinlösung bei hydrolytischer Spaltung durch Lipase — durchgeführt. Aus der größeren Tropfendifferenz bei verschiedenen Erkrankungen, die vermehrte atoxylresistente Lipase anzeigt, kann man zum Unterschied von Normalseren, bei denen die Tropfendifferenz 4—5 Tropfen beträgt, nach Bernhards Feststellungen annehmen, daß bei Carcinomseren die Abnahme der Tropfenzahl größer ist. In einem Kontrollversuch wird neben der atoxylresistenten Lipase in jedem Falle die unvergiftete, im Serum vorhandene Gesamtlipase bestimmt.

Im Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik Gießen wurden im Laufe der letzten Jahre auf Veranlassung von Herrn Oberarzt Dr. Bernhard laufend Serumuntersuchungen auf Anwesenheit von vermehrter atoxylresistenter Lipase vorgenommen. In fast allen Fällen wurden bei Bestehen eines Carcinoms erhöhte Werte an atoxylresistenter Lipase gefunden, so daß diese Erscheinung bereits von hohem diagnostischem Werte ist. Auffallend ist dabei nur eine häufig gemachte Beobachtung, daß ein Serum bei Anwesenheit eines diagnostisch sicher gestellten Magen-Carcinoms in manchen Fällen erniedrigte Lipasewerte zeigt. Dieselbe Erscheinung einer ausgesprochenen Lipaseverminderung sowohl der Gesamt- wie der atoxylresistenten Lipase im Serum, anstelle einer zu erwartenden Lipaseerhöhung, wurde fast stets gefunden bei lange Zeit bestehenden Carcinomen, bei fortgeschrittener Cachexie und kurz ante exitum. Gerade in diesen Fällen ist eine ausgesprochene Verminderung der Lipase ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel.

Diese Tatsache bot nun eine berechtigte Veranlassung, den Cholesterinstoffwechsel im Blut zu untersuchen. Denn es ist nach Bernhard mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die geringeren Lipasewerte gegenüber Normalseren bei Carcinomen durch Adsorption an abnorme Bestandteile im Blut (Cholesterin) verursacht werden. Bernhard zitiert die Arbeit von Noël, der bewies, daß im Serum von Krebskranken

die Beziehungen der höher- zu den niedermolekularen Fettsäuren sowie zum Cholesteringehalt eine spezifische Veränderung erfahren.

Demnach wäre also anzunehmen, daß bei den Carcinomfällen mit ausgesprochener Lipaseverminderung erhöhte Cholesterinwerte gefunden würden, so daß die Cholesterinbestimmung die Lipasebestimmung in der Richtung ergänzen würde, daß man bei Vergleich der Lipase- und Cholesterinwerte in einem Serum gerade durch die erhöhten oder erniedrigten Ergebnisse des Blutcholesterinspiegels einen Hinweis auf die Ausdehnung des Carcinoms hätte.

Alle diese Untersuchungen geben interessante Ausblicke der Krebsforschung, deren Vielseitigkeit für die Diagnostik wertvolle Hinweise darstellen. Da speziell bei den Cholesterinuntersuchungen die verschiedensten Ergebnisse entstanden, die keine berechtigten Schlüsse zulassen, wird es unerläßlich sein, die Cholesterinverhältnisse weiter fortlaufend zu erforschen und den bisher vorliegenden Ergebnissen weitere erfolgreiche in bestimmter Richtung zur Seite zu stellen.

## Zusammenfassung.

Es werden mit der titrimetrischen Mikromethode von A. v. Sczent-Györgyi Untersuchungen über das Verhalten des Cholesteringehaltes im Blutserum bei Carcinomkranken angestellt.

Die Methode erweist sich für den klinischen Gebrauch als durchaus gut verwendbar und gewinnt gegenüber den anderen angegebenen Methoden durch Exaktheit, relativ geringe Zeitdauer und keine wesentlichen Arbeitsschwierigkeiten den Vorrang. Es werden einige kleine Verbesserungen beschrieben.

Die ausgeführten Versuche mit dem Serum normaler Personen zeigen die in der Literatur beschriebene Schwankungsbreite sowohl des freien wie des Gesamtcholesterins.

Die Carcinomserumversuche lehren allgemein, zunächst, daß das freie Cholesterin in der Regel erhöht ist, während das Gesamtcholesterin weit differente Werte bietet.

Die getrennte Erfassung der Carcinomfälle in der Gliederung nach dem Sitz des carcinomatösen Prozesses ergibt, daß mit Ausnahme der Magencarcinome das Verhältnis des freien zum veresterten Cholesterin niedriger ist als bei den Normalfällen.

Bei den Haut-Carcinomen werden außerordentlich niedrige Cholesterinwerte im Serum gefunden.

Es wird auf die Verhältnisse der Lipase hingewiesen, auf die das Cholesterin im Serum hemmende Wirkung auszuüben scheint.

---

Zum Schluß möchte ich Herrn Oberarzt Prof. Dr. Bernhard für seine wertvollen Ratschläge und die Überlassung des Themas meinen herzlichen Dank aussprechen.

# Literatur


1) H. Beumer Kl. Wo. 1927. Nr. 37, S. 1749.
2) Enderlen u. Thannhauser zit. ebenda.
3) Arndt Z. exp. Med. 1927.
4) Guthmann Arch. f. Gyn., Bd. 140, Heft 1, S. 202, 1930
5) Bürger und Habs Kl. W. 1927, Nr. 45, S. 2125.
6) Beumer, Feigl, Stepp zit. ebenda.
7) Mjaßnikow Kl. Wo. Nr. 46, S. 1910, 11. Jhrg., 1932.
8) Dörle u. Sperling Kl. Wo. Nr. 34, 3. Jhrg., 1924.
9) Raab zit. bei Bürger u. Möbius Kl. Wo. 1934, Nr. 38, S. 1351.
10) Bürger u. Möbius s. unten.
11) Bürger u. Habs Kl. Wo. 1927, Nr. 47, S. 2221.
12) Pringsheim, Reicher u. Klemperer zit. ebenda.
13) Bürger u. Möbius Kl. Wo. 1934, S. 1349, Nr. 38.
14) La Roche zit. ebenda.
15) Westphal zit. ebenda.
16) Levy-Dorn, Burgheim zit. bei Willms u. Kingreen.
17) Willms Strahlentherapie Bd. 42, 1931, S. 171.
18) Rondoni Z. f. Krebsforschg. Bd. 34, S. 245, 1931.
19) Rosso, Bolaffi, Burgheim zit. ebenda.
20) Kingreen Arch. f. kl. Chirurg. Kongreßbd. 177, S. 383.
21) Dannmeyer u. Seel Strahlentherapie Bd. 42, Heft 4.
22) Burgheim Kl. Wo. Nr. 17, 1928, S. 802.
23) Hubert Kl. Wo. Nr. 5, 1928, S. 208.
24) Malczynsk Kl. Wo. 1930, Nr. 20, S. 936.
25) Autenrieth-Funk zit. bei Fettich.
26) Fettich Kl. Wo. Nr. 8, S. 362, 1929.
27) Windaus zit. bei Sczent-Györgyi.
28) Mühlbock, Kaufmann u. Wolff Bioch. Zs. Bd. 246, 1.–3. Heft. Kl. Wo. Nr. 7, 1932, S. 284, 1932.
29) Sczent-Györgyi Bioch. Zs. 136, S. 102, 1923.
30) Hinrichs u. Klemm Bioch. Zs. 210, S. 191, 1929.
31) Vorisad a Horvie Bioch. Zs. 202, S. 403, 1928.
32) Lichtwitz Klinische Chemie.
33) Thannhauser Kl. Wo., Nr. 5, S. 161, 1934.
34) Urbach Kl. Wo. Nr. 16, S. 577, 1934.
35) Konrich u. Scheller Str.-therapie Bd. 18, 263.
36) Levy-Dorn, Burgheim Str.-ther. Bd. 22.
37) Barbarczy Str.-ther. Bd. 19.
38) Imhäuser Kl. Wo. Nr. 2, S. 71, 1930.
39) Finger Mschr. f. Geburtsh. 87, 94, 1931.
40) Marchioccini u. Ottenstein, Kl. Wo. Nr. 21, S. 973, 1931.
41) Seel Kl. Wo. Nr. 6, S. 241, 1931.
42) Halser, Kl. Wo., Nr. 40, S. 868, 1929.
43) Teitge u. Steele Kl. Wo. 1928, Nr. 39, S. 1887.
44) Alvarez u. Neuschloß Kl. Wo. Nr. 6, S. 245, 1931.
45) Kaufmann Kl. W. Nr. 29, S. 1380, 1929.
46) Bernhard Zs. f. Krebsforschg. Bd. 38, Heft 4, S. 450, 1933.
47) Rona u. Michaelis Bioch. Zs. 31, 345 (1911). Rona Bioch. Zs. 32-482. Rona u. Davidsohn Bioch. Zs. 45,284,' 1912, 1911, 49, 249, 1913.
48) Willstätter Zs. f. phys. Chemie 125, 184 (1923).
49) Edelmann Zs. f. ges. exp. Med. 30, 221, 1922.

# Lebenslauf

Ich, Richard Hans Bodo Walter Paul Wilhelm Harms, bin am 26. 12. 1910 als Sohn des Studienrats Dr. phil. Richard Harms und seiner Ehefrau Emma, geb. Koch, in Bremerhaven geboren, evangelisch getauft und erzogen. Ostern 1929 bestand ich am Realgymnasium in Bremen die Reifeprüfung und studierte in Tübingen, Göttingen, Wien, Rostock und Gießen Medizin. Am 12. 12. 1934 bestand ich in Gießen das medizinische Staatsexamen und blieb zunächst an der Chirurgischen Universitätsklinik bis zum 28. 2. 1935 als Praktikant tätig. Vom 1. 3. 1935 bis 31, 7. 1935 war ich Praktikant auf der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Wesermünde-Geestemünde. Seit 1. 8. 1935 bin ich auf der Chirurgisch-Gynäkologischen Abteilung des Landeskrankenhauses Rudolstadt i. Thür.